

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年2月20日 (20.02.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/013612 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 47/36, 7/00, 9/08, 47/10, A61P 17/00, 27/04, C08B 37/12, C08J 3/03, A23L 1/0532

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/08225

(22) 国際出願日: 2002年8月12日 (12.08.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-243827 2001年8月10日 (10.08.2001) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒103-8666 東京都 中央区 日本橋室町 2丁目 2番 1号 Tokyo (JP). 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒533-8651 大阪府 大阪市 東淀川区下新庄 3丁目 9番 19号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 井ノ原 雅博 (INO-HARA,Masahiro) [JP/JP]; 〒467-0042 愛知県 名古屋市 瑞穂区八勝通2丁目33番1号 東レ瑞穂寮 210室 Aichi (JP). 吉川 正人 (YOSHIKAWA,Masahito) [JP/JP]; 〒458-0033 愛知県 名古屋市 緑区 相原郷 2-1201 サンマンションアトレ鳴海相原 1101 Aichi (JP). 谷口 孝 (TANIGUCHI,Takashi) [JP/JP]; 〒520-2324 滋賀県 野洲郡 野洲町近江富士 5-12-29 Shiga (JP). 横田 滉 (YOKOTA,Mitsuru) [JP/JP]; 〒520-0052 滋賀県 大津市 朝日が丘 1-24-20-402 Shiga (JP). 下山 直樹 (SHIMOYAMA,Naoki) [JP/JP]; 〒520-0845 滋賀県 大津市 若葉台 29-34 Shiga (JP). 上 真樹 (UE,Masaki) [JP/JP]; 〒607-8088 京都府 京都市 山科区竹鼻地蔵寺南町 16-B27 Kyoto (JP). 荒木 美帆 (ARAKI,Miho) [JP/JP]; 〒520-2141 滋賀県 大津市 大

江 1丁目 1-1-212 Shiga (JP). 杉原 由起子 (SUGIHARA,Yukiko) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916番-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 堀部 吉偉 (HORIBE,Yoshihide) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916番-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 桑野 光明 (KUWANO,Mitsuaki) [JP/JP]; 〒630-0101 奈良県 生駒市 高山町8916番-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 岸本 瑛之助, 外 (KISHIMOTO,Einosuke et al.); 〒542-0086 大阪府 大阪市 中央区西心斎橋 1丁目 13番 18号 イナビル 3階 キシモト特許事務所内 Osaka (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### 添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54) Title: POLYSACCHARIDE-CONTAINING COMPOSITIONS AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: 多糖類含有組成物およびその用途

(57) Abstract: It is intended to prepare compositions which contain polysaccharides at a high concentration and yet remain in the state of a liquid having a low viscosity to thereby provide drugs, eyedrops, foods, cosmetics, toiletry products, etc. having a novel texture and/or function. A composition in the state of a liquid having a low viscosity can be obtained by heating polysaccharides (for example, agar) at a high concentration in a water-containing liquid and then cooling under applying a shear force. Thus, the above-described drugs can be provided. Compositions usable as aqueous drug bases, which never undergo gelation due to temperature changes during storage and can be easily applied without pouring down, can be provided. Moreover, eyedrops containing agar have an effect of improving the migration of a drug into the eye. Furthermore, eyedrops containing agar in the form of fine grains can maintain a low viscosity and, in its turn, dry well and impart a favorable feel in dropping.

WO 03/013612 A1



---

(57) 要約:

本発明は、高濃度の多糖類を含みながら、低粘度の液体状態にある組成物を調整し、新たな食感および／または機能を持つ医薬品、点眼剤、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することを課題とする。高濃度の多糖類たとえば寒天を水含有液体中で加熱後、剪断力を加えながら冷却することで、低粘度の液体状態にある組成物を得ることができ、上記医薬品などを提供できる。貯蔵中の環境温度の変化によるゲル化が生じず、塗布しやすく流れ落ちにくい水性医薬組成物基材として使用できる組成物を提供できる。また、寒天を配合した点眼剤は、薬物の眼内移行性を向上させる効果を生じる。さらに、微粒子状の寒天を点眼剤に配合すれば、低粘度に保つことができるので、液切れが良く、点眼時の差しこち感にも優れる。

## 明細書

## 多糖類含有組成物およびその用途

5 技術分野

本発明は、高濃度の多糖類を含みながら、低粘度であるという特性を示す多糖類含有組成物に関するものである。また、本発明の組成物を用いることで含有する薬剤、顔料、塗料などの保持時間を長くすることができる組成物に関するものである。加えて本発明は、寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤に関する。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れた特性を有する点眼剤が得られる。

15 背景技術

医薬品、食品、化粧品、トイレタリーなどの分野では種々のゲル化剤、増粘剤が使用されており、ゲル状およびゾル状の製品が数多く上市されている。これらの分野では安全でイメージの良い天然の多糖類、蛋白質も使用されてはいるが、ゾル、ゲルの食感の多様性や安定性、あるいはゲル化温度やゾル／ゲル状態の可逆的な制御が求められている。

多糖類をまずハイドロゲルとし、それを剪断力を用いて粉碎し流動性を持たせることを示す文献としては、特表2  
25 002-514395号公報、特開2000-239147号公報などあるが、得られる組成物の粘度が高く、また流体の均一性に欠けるものであった。

低粘度で流動性を有する多糖類含有組成物のその他の公

知文献としては、例えば欧州特許第4 3 2 8 3 5号には多糖類のゲル化温度より高い温度からゲル化温度以下に冷却する際に剪断工程を行うことにより、多糖類のマイクロゲルを含む流体組成物およびその製造方法が記載されている。

5

さらに、同様な製造方法により製造される低粘度で流動性を有する多糖類含有組成物例としては、特許第2 5 1 3 5 0 6号、特開2 0 0 0 - 1 1 9 1 1 6号公報などが知られている。これら一連の流体組成物、および製造方法では  
10 International Jornal of Biological Macromolecules, 26 (1999)、p255-261, Fig 8 で総括されているように、剪断力（剪断速度）が高いほど低粘度の流体が得られる。

また、治療を必要とする哺乳動物に薬効成分を効率よく放出する水性医薬組成物として室温またはそれ以下では液体で、哺乳動物の体温で半固体またはゲル化する水性医薬組成物がいくつも開示されているが、貯蔵中の環境温度の上昇により、溶液のゲル化が生じるという問題点がある。  
15

例えば、米国特許第4, 188, 373号にはプルロニック（商品名PLURONIC）を用いた熱ゲル化水性医薬組成物が開示されており、米国特許第4, 478, 822号には熱ゲル化水性医薬組成物を用いた薬剤放出系が記載されている。

しかし、日焼け止めなどを目的とする皮膚用クリームなどでは、ローション状（液状）、ジェル状、軟膏状といった形態のものがあるが、液状に近いものほど均一に塗布しやすいという特徴がある一方、液状のものほど流れ落ちやすいという欠点がある。  
25

また、寒天は食物繊維を含むことから便通改善効果が期

待されている。しかし、これは0.1重量%以上の濃度である場合は、ゲル化してしまい、摂取しやすい飲用可能な食品としての開発が望まれていた。

一方、眼疾患の治療方法としては、薬物を点眼投与する  
5 方法が一般的である。この点眼投与による眼疾患の治療効果は、薬物自体の効能に依存することは言うまでもないが、その効能を充分に発揮させるためには、薬物を如何に効果的に眼内に移行させるかが重要な課題となる。

薬物の眼内移行性を向上させるために種々の研究がなされ  
10 ており、例えば、カルボキシルビニルポリマー（CVP）を基剤として用いることにより点眼剤の粘度を上げ、眼表面における薬物の滞留時間を長くし、薬物の徐放効果を計り、それにより眼内移行性を向上させる技術（特公昭60-56684）がある。この技術は、CVPの特性、即ち  
15 僅かな添加量でも点眼剤の粘度を飛躍的に上昇させる性質を利用するものである。

眼軟膏の場合には上記技術を好適に用いることができるが、点眼液の場合には液滴の状態で点眼する必要があることから、液滴として点眼でき、且つ優れた薬物の眼内移行性を達成できる点眼液の開発が望まれてきた。例えば、液滴の状態で点眼可能なニュートン型粘性を示すCVPの研究（日本特許第2873530号）、液滴の状態で点眼後、涙液と接したとき急激にゲル化するポリマーの研究（日本特許第2814637号）、液体-ゲル相転移を起こす多糖類（特公平6-67853）などが報告されている。

一般に寒天に代表される多糖類は、0.1重量%以上含有すると室温以上であるゲル転移温度以上の温度から冷却

するとゲル化してしまい、室温において流動性のある液状組成物として利用することができなかった。そこで、寒天に代表される多糖類を高濃度で含みながら、室温でも低粘度の液体状態にある組成物を調製し、これまでにない食感 5 および／または機能を持つ医薬品、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することを課題とする。また、便通改善食品として用いる際、ゼリー状ではなく、より服用が容易な液状食品として提供することを課題とする。

また、眼科用途の医薬品に関しては、従来の技術では満足できる点眼剤用の基剤は得難く、薬物の眼内移行性を向上でき、且つ液滴の状態で点眼できる新しい基剤の開発が望まれている。

この新しい基剤の開発における重要な課題は、

- 1) 安全性に問題がないこと、
- 15 2) 原材料を容易に得ることができ、
- 3) 加工及び取扱いが容易であること、
- 4) 液滴の状態で容易に点眼でき、
- 5) 使用感（点眼時の差しごこち感）に優れ、
- 6) 優れた薬物の眼内移行性を有すること

20 である。

### 発明の開示

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、多糖類、例えば寒天を水含有液体中で加熱した後、 25 剪断力等の応力を加えながら冷却することによって、驚くべきことに寒天に代表される多糖類を0.1重量%以上の濃度で含みながら、低粘度の液状である水含有組成物を調製することができるを見出し、本発明に至った。

すなわち、第一の発明は、「0.1～30重量%の多糖類を含有し、B型粘度計（ローターNo.2）で20℃、60rpmの条件下で測定した粘度が700mPa・s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物。」および、  
5 「多糖類を水含有液体中で加熱し、剪断力を加えながら冷却することを特徴とする前記組成物の製造方法。」に関する。さらに鋭意検討を行った結果、剪断力（剪断速度）が大きければ大きいほど得られる多糖類含有組成物の粘度が高くなることを特徴とする請求項1記載の多糖類含有組成物および製造方法に関する。これらの「多糖類含有組成物」および「増粘性組成物」を用いることにより、全く新しい「医薬品」、「眼内移行性向上剤」、「食品」、「化粧品」を提供することが可能となった。

また、本発明者らは、食品等に汎用されている寒天に着目し、眼科用途における上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、寒天を水溶液中で加熱溶解させた後、応力を加えながら冷却することによって、高濃度の寒天を含んでいながら、液状かつ所望の粘度の微粒子状の寒天を調製できることを見出した。一般に、0.1重量%以上の寒天を含有すれば室温でゲル化してしまうが、この微粒子状の寒天は高濃度の寒天を含んでいても液性を保ち、粘度もさほど高くならないという特長をもつ。そして、この微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば優れた薬物の眼内移行性が発揮され、新しい「点眼剤」及び「眼内移行性向上剤」を提供できることを見いだした。  
15  
20  
25

すなわち、第二の発明は、「寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤」である。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れ

た特性を有する点眼剤が得られる。また、本発明は、「寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤」である。

5 第一の発明は、「0.1～30重量%の多糖類を含有し、B型粘度計（ローターNo. 2）で20℃、60r.p.mの条件下で測定した粘度が700mPa・s以下であることを特徴とする寒天含有組成物」およびその調製方法である。従来、寒天は食品として用いられていたが、通常ゲル状態  
10 での利用であり、その性能もゲル強度（ゲルの硬さを示す指標）等で表し、固体としての評価であった。この寒天を水含有液体中で加熱後、剪断力を加えながら冷却することで、ゲル化させずに液体状態として得ることができるようになつたのが本発明の骨子である。以下に詳細に説明する。

15

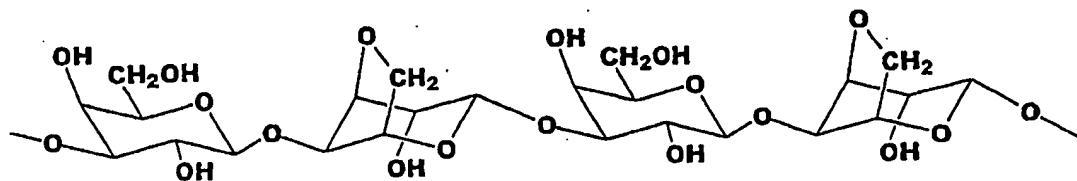
本発明に用いられる多糖類とは、広義には二糖、三糖、四糖などのオリゴ糖を含めて、加水分解によって2分子以上の单糖を生じるすべての炭水化物であるものを言い、天然に產生するものあるいは天然に產生する多糖類を加工したもの、人工的に合成されたものなどが挙げられるが、植物、特に海草に由来する多糖類が好ましい。このような植物から得られる多糖類としては、例えば、「糖化学の基礎」（阿武喜美子、瀬野信子著；講談社、1984）に記載されているような一般的な多糖類のいずれの形状のものでも良く、複数の多糖類が併用されてもかまわない。具体例としては寒天、アガロース、アガロペクチン、デンプン、アミロース、アミロペクチン、イソリケナン、ラミナラン、リケナン、グルカン、イヌリン、レバン、フルクタン、ガ

デクタン、マンナン、キシラン、アラビナン、ペントザン、アルギン酸、ペクチン酸、プロツベリン酸、キチン、コロミン酸、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナン、ペクチン、ローカストビーンガム、グアーガム、  
5 タマリンドガム、タラガム、アラビアガム、ジェランゴムなどが挙げられ、なかでも海草から得られる多糖類、寒天、アガロース、アガロペクチン、ラミナラン、フルクタン、ガラクタン、ペントザン、アルギン酸、キチン、ポルフィラン、フコイダン、アスコフィラン、カラギナンなどが好  
10 ましく、さらに好ましくは寒天、アガロース、アガロペクチンである。

寒天 (agar) とはテングサやオゴノリなど各種の紅藻の細胞壁マトリックスに含まれる多糖であり、熱水で抽出して得られる。寒天は、既に食品等に用いられ、日本薬局方に掲載されていることからも安全性が高く、食品等に広く利用されている。また、寒天は均一な物質ではなく、硫酸基を含まないアガロース (agarose) と硫酸基などを含むアガロペクチン (agaropectin) とに大きく分けられる。アガロースの割合は紅藻の種類によ  
15 って異なり、テングサ寒天ではアガロースが約 70% を占める。  
20

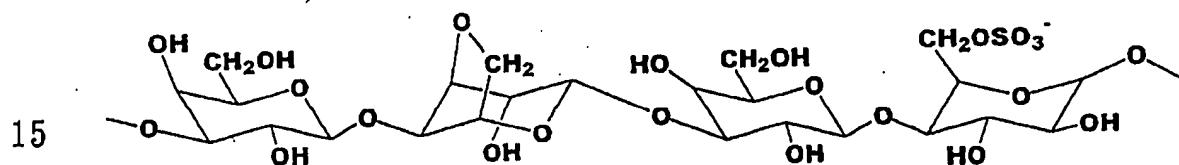
アガロースとは、化学式 1 のように D-ガラクトースと 3, 6-アンヒドロ-L-ガラクトース残基が  $\beta$ -(1→4) 結合と  $\alpha$ -(1→3) 結合で交互に反復結合した直鎖構造を持つ多糖であり、アガロペクチンはアガロースの基本骨格に、硫酸基 (式 2)、メトキシリル基 (式 3)、ピルビン酸残基 (式 4) および D-グルクロン酸 (式 5) を、種々の割合で含む酸性多糖の混合物である。

5 式1



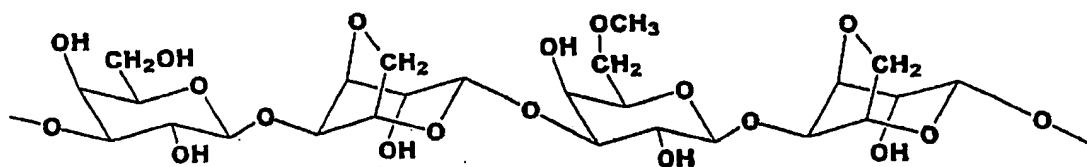
10

式2



15

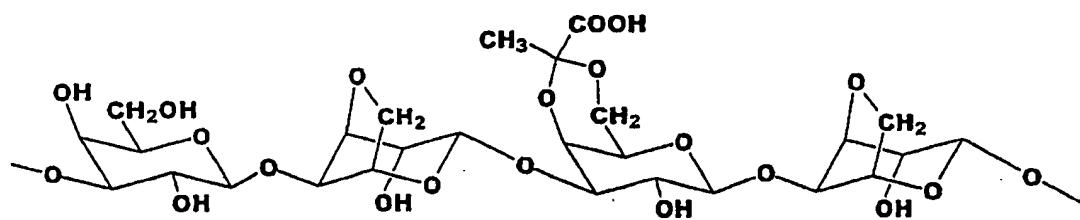
20 式3



25

式4

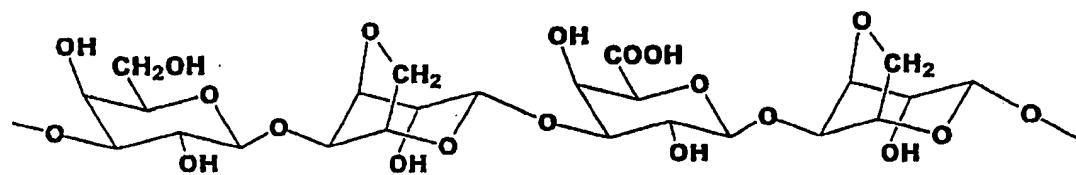
5



10

式5

15



20

25

また、寒天を用いる場合、どのような製法によるものでも良いが、安定供給という観点から工業的製法による寒天を用いることが好ましい。用いる寒天の重量平均分子量は5千～120万のものが好ましく、より好ましくは3万～580万、さらに好ましくは5～50万のものである。このような範囲のものを用いることにより、流動性が良好で取り扱いに優れたものが得られる。特に、医薬品等の基剤として用いた場合には、製剤は滴下や噴霧など多様な形態を取り得、また本発明の目的の一つである薬剤等の保持性により一層優れたものが得られる。

本発明で言うところの多糖類含有組成物には、多糖類と水などの溶媒との混合物や多糖類、水などの溶媒および該溶媒以外の成分との混合物などの態様が含まれる。

本発明に用いる多糖類の濃度は、0.1～30重量%である。食用に用いる場合には寒天濃度が高いほど便通改善効果は高い。また、多糖類を食用以外の基剤として用いた場合には医薬などの機能剤の保持性が獲得され、多く含有されるほどその効果は高くなる傾向がある。多糖類の含有量の下限は好ましくは0.2重量%以上であり、より好ましくは0.3重量%以上であり、さらに好ましくは0.5重量%以上である。上限は、最終製品の取り扱い性に障害が出ない限り特に限定されないが、30重量%以下であることが好ましく、より好ましくは10重量%以下、さらに好ましくは5重量%以下、最も好ましく1.5重量%以下である。多糖類として寒天を用いる場合には使用する寒天により異なるものの、あまり濃度が高すぎるとゲル化し、B型粘度計による20℃、60 rpmの条件下での粘度が700 mPa・sを越える可能性があるので、好ましく5

重量%以下である。

本発明において好ましく採用される寒天を例示すると、伊那食品工業社製UP-6、UP-16、UP-37、M-7、M-9、AX-30、AX-100、AX-200、  
5 BX-30、BX-100、BX-200、PS-5、PS-6、PS-7、PS-8などが挙げられる。かかる寒天は単独で用いてもよいし、2種以上の寒天を混合させて用いてもよい。

本発明による多糖類含有組成物の、B型粘度計で20°C、  
10 60 rpmの条件下で測定した粘度は、700 mPa・s  
以下、好ましくは500 mPa・s以下、さらに好ましく  
は150 mPa・s以下、最も好ましくは100 mPa・  
s以下である。粘度の下限は特に限定されないが、実用性  
を考慮すると1 mPa・s程度である。

15 通常の寒天などの多糖類は、ゲル性状を利用するため  
に用いられてきたことからも明らかのように0.1重量%以  
上として利用され、水系媒体中で加熱後、室温まで冷却す  
るとゲル化し、当然非常に高い粘度が発現する。特に、0.  
1重量%以上では殆どの場合ゲル化し、0.3重量%以上  
20 では完全にゲル化し、700 mPa・s以下のものを得る  
ことは不可能である。本発明の多糖類含有組成物はこのよ  
うに特異な特性を有するのであるが、例えば後述するよう  
な方法によって得ることができるのである。

一方、用途の面から見た最適な粘度の範囲は、用途によ  
25 って異なるが、貯蔵時における粘度は200 mPa・s以  
下であることが好ましく、より好ましくは150 mPa・  
s以下で、さらに好ましくは100 mPa・s以下となる  
ように調整することが望ましい（ここで示した粘度の値は、

B型粘度計を用い、20℃、回転数60r.p.mで測定した場合のものである。）。なお、軟膏などに用いる場合は700mPa・sより大きくても一応使用は可能であるが、衛生性に劣るので好ましいものではない。

5 本発明の多糖類含有組成物は、その一成分として好ましくは水系媒体を含む。水系媒体とは水を主成分とする液状の物質であり、水以外の成分は特に限定されないが、水の含有率が80重量%を越えるものが好ましく、90重量%を越えるものがより好ましい。

10 水系媒体は、好ましくは水溶性化合物を含有する。かかる水溶性化合物は、水に溶解して安定な組成物を与えるものであれば特に限定されない。これを例示するとメタノール、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンなどのアルコール類や各種の界面活性剤、

15 乳化剤、分散剤、等張化剤を挙げることができる。また上記低分子化合物以外にもポリエチレングリコールやポリビニルアルコールなどの水溶性高分子化合物も用いることができる。かかる水溶性化合物は単独で用いてもよいし、2種以上を用いることができる。

20 本発明における多糖類含有組成物中において、多糖類の存在状態は、その一部若しくは全部が微粒子状のゲルを形成している場合がある。多糖類の一部が微粒子状ゲルを形成している態様が好ましい。また、該微粒子状のゲルは、一様に分散されていることが好ましい。

25 微粒子状のゲルが形成されている場合は、そのゲルの形状は特に限定されないが、球状、楕球状もしくは不定形の形状を挙げができる。異物感を与えないことから球状であることが好ましく、また、微粒子径は好ましくは1

0.0 μm 以下、より好ましくは 5.0 μm 以下、更に好ましくは 2.0 μm 以下、最も好ましくは 1.0 μm 以下である。微粒子径が大きすぎると組成物の保存安定性に悪影響を及ぼしたり、例えば点眼剤用途などに用いた場合は、点眼後 5 の異物感が感じられる等、機能面で不都合が生じることがある。

次に、本発明の多糖類含有組成物を得る方法について具体的に例を挙げて説明する。

まず所定量の多糖類と水系媒体及び必要により他の成分 10 を混合し、得られた混合物を加熱して多糖類を溶解せしめる。加熱手段としては従来公知の方法が採用できる。加熱はゲル転移温度以上、好ましくはゲル転移温度 + 20 °C 以上、の温度に行う。また、混合物を沸騰させる必要がある場合もある。そして好ましく液が透明・均一な状態とする。 15 ついで応力を与えつつ冷却する。

この応力を加える方法としては、振動、攪拌、圧縮、粉碎など、特に決まった方法はないが、液体に剪断力を加えることになるので、攪拌が最も好ましい。具体的にはマグネットィックスター、メカニカルスター、ミキサー、シエーカー、ローター、ホモジナイザーといった攪拌用機器 20 を用いても、人力で攪拌しても良い。

また、冷却する手段は、空冷、水冷、氷冷、溶媒冷、風冷などがあげられ、従来公知の手段が採用できる。冷却速度は用いる多糖類の性状に応じあるいは得ようとする多糖類含有組成物の性状に応じ適宜選択されて良いが、通常は空冷、水冷、氷冷が行われる。水冷、氷冷などで急激に冷ます場合は、ゲル化が生じないように攪拌力を大きくする必要がある。冷却はゲル転移温度以下に冷却すれば原理的

には充分であるが、実用的にはゲル転移温度 -20 °C以下、あるいは、本発明の多糖類含有組成物はその使用が通常室温下で行われることが多いので20 °C程度にまで冷却する。なおかつ組成物の温度が目的温度に達した後も、ゲル化が  
5 生じないように10分以上攪拌を続けることが好ましい。

また、攪拌を行う場合は、多糖類含有組成物の粘度は温度の低下に伴って増加するが、この粘度に抵抗して攪拌する必要がある。攪拌手段としては強力な手段を用いることが好ましい。具体的には攪拌のレイノルズ数が室温でも1  
10 00以上となるように調節しながら攪拌することが好ましい。

また、攪拌手段として、マグネットスターラーやメカニカルスターラーなど比較的剪断力の小さい攪拌方法を用いた場合には前述の公知文献、Jornal of Biological Macromolecules, 26(1999)、p255-261, Fig 8 に示されているように剪断力（剪断速度）が大きくなるほど粘度の低い組成物が得られるが、後に実施例の項で詳しく述べるように、ホモジナイザー（例えば特殊機化製 T.K. HOMO MIXER）など剪断力（剪断速度）の大きな応力の印加手段を用い、さらに高い剪断力をえた場合にその製造物の粘度がより高くなる剪断力の領域に属する剪断力を用いて剪断することが好ましい。係る方法を採用することによって、ゲル粒子の数を減らし、あるいは、その粒度を小さくすることができ、点眼薬の成分として用いた場合の差し心地に優れ、あるいは、機能剤と共に用いた場合にその効果をより効果的に発揮せしめることができる。

本発明においては、多糖類含有組成物はB型粘度計（ローターNo. 2）を用い20 °C、60 rpmの条件下で測

定した粘度が 700 mPa・s 以下であるように調製される。かかる粘度の調整は、用いる多糖類の種類、濃度に応じて、応力印加手段、応力印加条件などを組み合わせて行われる。これらは具体的には実施例等に例示されている。

5 上述の方法で低粘度かつ高濃度寒天含有組成物が調製できるが、その原理は明らかにはなっていないが以下のように考えられる。寒天のゲル化は寒天分子の鎖どうしが分子鎖間で水素結合を形成し、水分子を取り込みながららせん構造を取り、より高次で強力な構造を取るためと考えられる。

10 10 高温加熱して均一状態になった時、ランダムコイル状の分子構造をとっていた寒天分子が、冷却するにつれ、らせん構造をとろうとするが、これに強い剪断力を加えることでらせん構造を取るのを妨げ、ゲル化させずに低粘度なままの液状組成物を得ることができると考えられる。

15 15 本発明に好ましく用いられる等張化剤とは一般に等張溶液に含まれる溶質のことである。等張溶液とは浸透圧の違う 2 種以上の溶液がある場合、一方の溶液に対して浸透圧が同じになるように等張化剤を加えたもののことである。本発明における組成物を単独で、または複数の組成物と組み合わせて用いる場合に等張化剤を用いることができる。

20 20 等張化剤の添加量は任意の浸透圧に調整するためであれば特に限定されるものではない。かかる等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、硼酸、

25 25 硼砂等を挙げることができる。

また本発明の組成物は多糖類と水溶性化合物を少なくとも含有し、下式で示される増粘率として好ましい粘度特性を有することで、医薬品用途やその他機能剤との併用下に

好ましい機能を発揮する。この増粘率 X は下記式で定義される。

$$X = Z / Y$$

ここで、Y は水溶性化合物を含む多糖類含有組成物の B

5 型粘度計（ローター No. 2）で 20 °C、60 rpm の条件下で測定した粘度であり、Z は上記等張化剤と水溶性化合物を含む多糖類含有組成物に 0.9 重量 % の NaCl を添加した後に B 型粘度計（ローター No. 2）で 20 °C、60 rpm の条件下で測定した粘度である。

10 増粘率 X が 1.005 以上であれば、本発明の組成物が例えば汗、涙液など塩を含む生理液などに接触した場合、増粘により流れ落ちにくい、あるいは塗布部に長期間とどまる等の特性を発揮する。このような特性をより発揮するには増粘率 X が 1.008 以上であることが好ましく、さら 15 に好ましくは 1.010 以上である。ただし、増粘率 X が 3.000 を超えた場合には塗布後の粘度の増粘が急激すぎるために化粧品などに適用する場合には違和感を感じたりすることがある。

本発明における組成物の用途としては、ヒトあるいは動物用に用いられる医薬品、医薬品用の基剤、あるいは、食品、化粧品、トイレタリー製品などが挙げられるが、この限りではない。具体的には口内で味覚が残存する食品、海水で流れ落ちにくい日焼け止めクリーム、汗で流れ落ちない化粧品、汗で流れ落ちない医薬用軟膏、涙液による薬効 25 成分の流出を抑えた点眼薬、などが挙げられる。

例えば本発明の組成物を点耳剤の成分として用いる場合、点耳剤中の活性薬物としては、水に可溶性のものおよび不溶性のもののいずれも使用できる。水に不溶性の薬物を用

いる場合は他の成分として水溶性化合物、例えばエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセリンや、界面活性剤などを適宜用いることができる。

本発明に適用される活性薬物を例示すると、たとえば

- 5 ルテチミド、抱水クロラール、ニトラゼバム、アモバルピタル、フェノバルピタル等の催眠鎮静剤：アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フルルピプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、塩酸テアラミド、ピロキカム、フルフェナム酸、
- 10 メフェナム酸、ベンタゾシン等の解熱鎮痛消炎剤：アミノ安息香酸メチル、リドカイン等の局所麻酔剤：硝酸ナファゾリン、硝酸テトリゾリン、塩酸オキシメタゾン、塩酸トラマゾリン等の局所血管収縮剤：マレイン酸クロルフェニラミン、クロモグリク酸ナトリウム、オキサトミド、塩酸
- 15 アゼラスチン、フマル酸ケトチフェン、トラキサノクスナトリウム、アンレキサノクス等の抗アレルギー剤：塩化ベンゼトニウム等の殺菌剤、塩酸ドパミン、ニヒデカレノン等の強心剤：塩酸プロプラノロール、ピンドロール、フェニトイント、ジソピラミド等の不整脈用剤：硝酸イソソルピド、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、ジピリダモール等の冠血管拡張剤：ドンペリドン等の消化器官用剤：トリアムシノロンアセトニド、デキナメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、酢酸プレドニゾロン、フルオシノニド、プロピオン酸ペクロメタゾン、フルニソリド等の副腎皮質
- 20 ホルモン：トラネキサム酸等の抗プラスミン剤：クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ケトコナゾール等の抗真菌剤：テフガフル、フルオロウラシル、メルカプトプリン等の抗悪性腫瘍剤：アモキシリン、アンピシリン、セファ

レキシン、セファロチンナトリウム、セフチゾキシムナトリウム、ニリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン等の抗生物質：インスリン、ナケカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ニルカトニン等のカルシトニン類、ウロキナーゼ、TPA、インターフェロン等の生理活性ペプチド；インフルエンザワクチン、豚ポルデテラ感染症予防ワクチン、B型肝炎ワクチン等のワクチン類などを挙げることができる。活性薬物の配合量は薬物の種類により変動するが、一般に所望の薬物を発揮するのに十分な量で配合する。

本発明に適用される、哺乳動物の皮膚に施すことのできる薬剤の例を以下に示す。寄生性皮膚疾患用剤としては、ビフォナゾール、シッカニン、酢酸ビスデカリニウム、クロトリマゾールおよびサリチル酸などが挙げられ、化膿性疾患用剤としてはスルファメトキサゾールナトリウム、エリスロマイシンおよび硫酸ゲンタマイシンなどが挙げられ、消炎鎮痛剤としてはインドメタシン、ケトプロフェン、吉草酸ベンメタゾンおよびフルオシノロンアセトニドなどが挙げられ、鎮痒剤としてはジフェンヒドラミンなどが挙げられ、局所麻酔剤としては塩酸プロカインおよび塩酸リドカインなどが挙げられ、外皮用殺菌消毒剤としてはヨウ素、ポビドンヨード、塩化ベンザルコニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられる。

本発明に適用される、哺乳動物の体腔すなわち直腸、尿道、鼻腔、膀胱、耳道、口腔または口窩に施すことができる薬剤の例を以下に示す。抗ヒスタミン剤としては塩酸ジフェンヒドラミンおよびマレイン酸クロルフェニラミンなどが挙げられ、生殖器官用剤としてはクロトリマゾール、硝酸ナファゾリル、フマル酸ケトチフェンおよび硝酸ミコナ

ゾールなどが挙げられ、耳鼻科用剤としては塩酸テトリゾリンなどが挙げられ、気管支拡張剤としてはアミノフィリンなどが挙げられ、代謝拮抗剤としてはフルオロウラシンなどが挙げられ、催眠鎮静剤としてはジアゼパムなどが挙げられ、解熱鎮痛消炎剤としてはアスピリン、インドメタシン、スリンダク、フェニルブタゾンおよびイブプロフェンなどが挙げられ、副腎ホルモン剤としてはデキサメタゾン、トリアムシノロンおよびヒドロコルチゾンなどが挙げられ、局所麻酔剤としては塩酸リドカインなどが挙げられ、  
10 化膿疾患用剤としてはスルフィソキサゾール、カナマイシン、トプラマイシンおよびエリスロマイシンなどが挙げられ、合成抗菌剤としてはノルフロキサシンおよびナリジクス酸などが挙げられる。

有効薬剤の含有量は、薬剤の種類により異なるが、一般的には約0.001~10重量%の範囲内であることが好ましい。

本発明の組成物に用いられるpH調整剤としては塩酸、硫酸、ホウ酸、リン酸、酢酸などの酸類、水酸化ナトリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどの塩基類があげられる。  
20

本発明の組成物は必要に応じて医薬的に容認し得る緩衝剤、塩、保存剤および可溶化剤などを含むことができる。保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなどの逆性石鹼類、  
25 メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンおよびブチルパラベンなどのパラベン類、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコールなどのアルコール類、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸お

よびソルビン酸ナトリウムなどの有機酸およびその塩類などが使用できる。また、界面活性剤かキレート剤を適宜加えることもできる。これらの成分は一般に約0.001～2重量%、好ましくは約0.002～1重量%の範囲で用いられる。緩衝剤としてはリン酸、ホウ酸、酢酸、酒石酸、乳酸及び炭酸などの酸のアルカリ金属塩類、グルタミン酸、イブシロニアミノカプロン酸、アスパラギン酸、グリシル、アルギニン及びリジンなどのアミノ酸類、タウリン、トリスアミノメタンなどがあげられる。これらの緩衝剤は組成物のpH 10を3～10に維持するのに必要な量を組成物に加えることが好ましい。

可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油およびシクロデキストリンなどがあげられ、これらを用いる場合には0.001～1.5重量%の範囲で用いることが好ましい。

第二の発明は、「寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤」である。特に、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として使用すれば、優れた特性を有する点眼剤が得られる。また、本発明は、「寒天を基剤として使用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤」である。

寒天は、既に食品等に用いられ、天草等の海草から容易に得ることができる。寒天の主たる成分は、アガロースとアガロペクチンから構成される多糖類であり、日本薬局方に掲載されていることからも安全性が高く、食品等に広く利用されている。また、寒天は、所望の性質をもつように加工することができ、物理的又は化学的に修飾することも比較的容易である。市販の寒天は10～30%の水分を含ん

でいるのが通常であるが、本発明の点眼剤は市販の寒天をそのまま使用してもよく、また、物理的又は化学的に修飾した寒天を使用することもできる。

本発明の点眼剤に使用する寒天は、どのような製法によるものでも良いが、安定供給という観点から工業的製法による寒天を用いることが好ましい。かかる寒天として、例えば伊那食品工業社製のUP-6、UP-16、UP-37、M-7、M-9、AX-30、AX-100、AX-200、BX-30、BX-100、BX-200、PS-5、PS-6、PS-7、PS-8などが挙げられる。  
10 本発明で使用する寒天は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよい。

本発明の点眼剤に含まれる寒天の分子量は特に限定されないが、重量平均分子量が5千～120万であることが好ましい。より好ましい重量平均分子量は、3万～80万である。寒天の重量平均分子量が5千未満であれば薬物の眼内移行性がさほど向上せず、他方、重量平均分子量が120万を超えると点眼剤の粘度を150 mPa・s以下に保つことが困難となるからである。寒天の重量平均分子量は、  
20 ゲル浸透クロマトグラフを用いて測定することができる。

本発明の点眼剤中の寒天の含有量は特に限定されないが、0.1～10重量%であることが好ましい。より好ましい寒天の含有量は0.2～5重量%である。寒天の含有量が0.1重量%未満であると薬物の眼内移行性がさほど向上せず、また、10重量%を超えると点眼剤が高粘度となり、  
25 ゲル化することがあるからである。

点眼の容易さという観点から、本発明の点眼剤の粘度は、E型粘度計(25℃、ずり速度: 100s<sup>-1</sup>)で150 mPa

• s (= 150 センチポイズ) 以下となるように調整することが好ましい。より好ましい点眼剤の粘度は、100 mPa・s 以下である。点眼時の粘度が 150 mPa・s を越えると液滴として点眼することが容易でなくなる。高粘度の点眼剤でも力を加えれば点眼できなくはないが、液切れが悪く、1滴量が一定にならず、点眼後に眼に異物感を感じるなどの不都合が生じる。また、点眼剤の滅菌方法として、濾過滅菌が汎用されているが、その粘度が高くなれば、濾過することが困難となる。粘度を上記のように設定することにより、安定した1滴量の点眼が可能で、使用者にとっても点眼時の差しこち感が優れる。本発明の点眼剤の粘度は、E型粘度計を用いて測定し、測定温度 25 °C で、ずり速度が  $100\text{s}^{-1}$  時の値である。なお、本発明の点眼剤を眼軟膏として用いる場合には、眼軟膏の粘度が 150 mPa・s 以上となっても問題とならない。

本発明の点眼剤に含まれる寒天としては、主成分が水である液体に、いかなる状態の寒天が含まれていても良く、例えば寒天が完全に溶解した状態のものでも、寒天が部分的に溶解した状態のものでも、また、寒天の粒子が分散した状態のものでも良い。寒天の粒子が分散した状態のものは、具体的には粒子状の寒天が水に分散したものであり、粒子状の寒天の粒子径は  $100\mu\text{m}$  以下のものが好ましい。より好ましくは  $20\mu\text{m}$  以下のものであり、 $10\mu\text{m}$  以下のものがさらに好ましい。寒天の粒子径が  $100\mu\text{m}$  を超えると点眼剤の保存安定性に悪影響を及ぼし、また、点眼後に異物感を感じる等の不都合を生じることがある。微粒子状の寒天の形態は特に限定されないが、例えば球状、橢円状の他に不定型な形状を挙げることができる。

本発明の点眼剤は、例えば寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を含有する溶液を配合して調製することができる。

寒天を含有する溶液（すなわち寒天含有組成物）の調製

5 方法は、特に制約されないが、寒天を含有する水溶液を均一になるまで加熱した後、ゲル化しないように強力に攪拌しながら、常温になるまで徐々に冷やすことが好ましいが、ゲル化したものを強力な剪断力などの応力で粉碎などすることによっても液状の寒天含有溶液を得ることができる。

10 寒天の水溶液に応力を加える方法は、特に限定されないが、例えば振動、剪断、攪拌、圧縮、粉碎などが挙げられ、寒天溶液に応力を加える方法としては攪拌が最も好ましい。攪拌用機器としては、例えばマグネティックスターラ、メカニカルスターラ、ミキサー、シェーカー、ローター、ホモジナイザー（例えば特殊機化製 T.K. HOMO MIXER）などいかなる攪拌用機器を用いても良く、また、人力で攪拌しても良い。寒天含有溶液の調製に際しては、強力に攪拌する能力を備えた装置を用いることが望ましく、攪拌のレイノルズ数が室温でも 100 以上となるように調節しながら 15 攪拌することがより望ましい。

20

寒天を含有する水溶液の加熱温度は、寒天含有溶液が見た目上、均一になる温度であればよく、好ましくは 80 °C 以上であり、より好ましくは 95 °C 以上である。さらに、必要があれば沸騰させてもよい。

25 寒天含有溶液の冷却方法は、空冷、水冷、氷冷、溶媒冷、風冷、冷蔵、冷凍などいかなる方法でも良いが、水冷、氷冷、冷蔵、冷凍などで急激に冷ます場合は、ゲル化しないように攪拌力を大きくする必要がある。

上記方法により、低粘度でかつ高濃度の寒天含有溶液を調製できる。その原理は明らかではないが、以下のように推測する。寒天がゲル化するのは、寒天分子の鎖どうしが分子鎖間で水素結合を形成し、水分子を取り込みながららせん構造を取り、より高次で強力な構造を取るためと考えられる。高温加熱して均一状態になった時、ランダムコイル状の分子構造をとっていた寒天分子は、冷却するにつれ、らせん構造をとろうとするが、これに強い応力を加えることでらせん構造を取るのを妨げる結果、ゲル化させずに低粘度なままの寒天溶液が得られると推測する。

本発明の好ましい点眼剤の態様としては、例えば重量平均分子量が5千～120万で粒子径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下である寒天0.1～10重量%を配合した粘度が $150\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である点眼剤が挙げられ、より好ましい態様としては、重量平均分子量が3万～80万で粒子径が $20\text{ }\mu\text{m}$ 以下である寒天0.2～5重量%を配合した粘度が $100\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 以下である点眼剤である。さらに、重量平均分子量が5千～120万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下である微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤、とりわけ重量平均分子量が3万～80万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が $20\text{ }\mu\text{m}$ 以下である微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤が好ましい。

また、本発明の好ましい薬物の眼内移行性向上剤の態様としては、例えば寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を基剤として使

用することを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤が挙げられ、より好ましくは、重量平均分子量が5千～120万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が100μm以下である微粒子状の寒天を基剤として使用する薬物の眼内移行性向上剤であり、さらに好ましくは、重量平均分子量が3万～80万である寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる粒子径が20μm以下である微粒子状の寒天を基剤として使用する薬物の眼内移行性向上剤である。

本発明の点眼剤は、その対象疾病に関して制約はなく、例えばドライアイ症候群、緑内障、白内障、炎症、花粉症等の治療に適した薬剤を含有させることにより、各疾患に対して有効に作用する。

本発明の点眼剤に配合できる薬物の種類は特に限定されないが、例えば抗菌剤（キノロン系抗菌剤、セファロスポリン類、スルファセタミドナトリウム、スルファメトキサゾール等）、抗炎症剤（ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレゾニゾロン、ベタメタゾン、ジクロフェナック、インドメタシン、フルオロメトロン、プラノプロフェン、グリチルリチン酸二カリウム、イプシロン-アミノカプロン酸等）、抗ヒスタミン剤（マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン等）、抗緑内障剤（プロスタグラシン誘導体、炭酸脱水酵素阻害剤など）、抗アレルギー剤（クロモグリク酸ナトリウム等）等などが挙げられる。

また、免疫抑制剤および代謝拮抗剤としてメソトレキセート、シクロホスファミド、シクロスボリン、6-メルカブトプリン、アザチオプリン、フルオロウラシルおよびテガフルなどが挙げられ、さらに上記化合物の混合剤、例

えば硫酸ネオマイシンおよびリン酸デキサメタゾンナトリウムの組み合わせのような抗生物質／抗炎症剤混合物等の混合物などが挙げられるが、目の症状および病巣の治療に他の薬剤を使用することもできる。

5 薬物の添加量は、0.001～10重量%であることが好ましいが、治療効果が発現する濃度であれば、特に限定されない。

本発明の点眼剤には、上記成分以外に、他の添加物として、等張化剤、緩衝剤、pH調節剤、可溶化剤、安定化剤、

10 保存剤等を適宜配合することができる。

等張化剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ソルビトール、マンニトール等を挙げることができる。

15 緩衝剤としては例えば、リン酸、リン酸塩、クエン酸、酢酸、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、トロメタモール等を挙げることができる。

pH調節剤としては、例えば塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ホウ酸、ホウ

20 砂、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。

薬物や他の添加物が水難溶性の場合などに添加される可溶化剤としては、例えばポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、マクロゴール4000等を挙げることができる。

安定化剤としては、例えばエデト酸、エデト酸ナトリウム等を挙げることができる。

保存剤としては、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、塩

化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられ、これらの保存剤を組み合わせて使用することもできる。

5 本発明の点眼剤は、寒天及び薬物を滅菌精製水に加え調製することができ、また必要に応じて、高速攪拌、超音波照射等の処理を行い所望の粘度に調整することもできる。

後述の試験例において、眼内移行量を測定するための指標としてフルオレセインおよびピロカルピンを用い、角膜  
10 又は房水中に移行したフルオレセインの蛍光またはピロカルピンによる瞳孔径を測定した。詳細な結果は実施例の項で示すが、本発明の微粒子状の寒天を基剤として使用する場合には、コントロールに比べて格段に優れた眼内移行性が認められた。これらの試験例から明らかなように、微粒子状の寒天を点眼剤用の基剤として用いることによって薬物の眼内移行性を向上させることができる。  
15

本発明の点眼剤のpHは4.0～8.0に設定することが望ましく、また、浸透圧比は1.0付近に設定することが望ましい。

20 本発明の点眼剤の点眼回数は症状、年令、剤型等によって適宜選択できるが、1日1～数回点眼すればよい。

#### 図面の簡単な説明

図1は製造例1で調製した寒天溶液の光学顕微鏡写真を示す。

25 図2は、製造例4～9および製造例26～30における粘度と攪拌速度（剪断速度に相当）の関係を示す。

図3は、試験例10、試験例12および比較試験例2（コントロール）の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間に

おける角膜中のフルオレセイン濃度を測定した結果を示すグラフである。縦軸は角膜中のフルオレセイン濃度 (ng/mL) を示し、横軸は時間 (hr) を示す。

図4は、試験例10、試験例12および比較試験例25 (コントロール) の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間における房水中のフルオレセイン濃度を測定した結果を示すグラフである。縦軸は房水中のフルオレセイン濃度 (ng/mL) を示し、横軸は時間 (hr) を示す。

図5は、試験例20および比較試験例3 (コントロール) 10 の各点眼剤をウサギに点眼後、各時間におけるピロカルピンによる縮瞳値を測定した結果を示すグラフである。縦軸はピロカルピンによる縮瞳値 (mm) を、また、横軸は時間 (hr) を示す。

## 15 発明を実施するための最良の形態

以下に実施例をもって本発明を説明するが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

(1) 寒天含有組成物 (寒天溶液) の調製及び評価試験  
20 ①重量平均分子量測定

以下の測定条件に従って、寒天の重量平均分子量を測定した。

### 測定条件

A. 装置 : ゲル浸透クロマトグラフ, (Waters  
25 社製)  
(M510型高圧ポンプ, U6型ユニバーサルインシエクタ-)

B. データ処理：TRC（東レリサーチセンター）製GPC  
データ処理システム

C. カラム : TSK-gel-GMPWXL, (内径7.8mm/長さ30cm)(2本)(東ソー社製)

5 D. 溶媒 : 0.1M-NaNO<sub>3</sub>/蒸留水

E. 流速 : 1.0ml/min

F. カラム温度 : 50°C (カラム恒温槽 : 東ソー社  
製)

G. 試料 :

10 浓度 : 0.1% (wt/vol)

溶解性 : 測定溶媒に目視で溶解

口過 : 0.45 μm-マイショリディスク W-13  
-5 (東ソー社製)

H. 注入量 : 200 μl

15 I. 検出器 : 示差屈折率検出器, R-401 (東ソー社  
製)

J. 分子量校正 : 14種のプルラン (昭和电工社製)

上記条件で測定した寒天の重量平均分子量を表1に示す。

20 なお、表1に示す寒天は、いずれも伊那食品工業社製のも  
のである。

表 1

寒天	重量平均分子量
AX-30	89400
AX-100	125000
AX-200	153000
BX-30	125000
BX-100	202000
BX-200	273000
UP-6	221000
M-9	449800
PS-7	374000
アガロース (agarose DNA grade)	299000

## ②粒子径測定方法

寒天含有組成物を調製した後、各組成物の粒子径を光学  
15 頸微鏡（ニコン社製 OPTIPHOTO-2）により観察される粒子の最大粒子径を測定した。

## ③粘度測定方法

寒天含有組成物を調製した後、B型粘度計（ローター N  
20 o. 2）で20℃、60 r p mの条件下で、各組成物の粘度を測定した。

## ④製造方法

### 製法 A

寒天を500 ml フラスコにとり、蒸留水を加えて50  
25 0 gとする。この混合物を加熱し、約100℃で溶解後、マグネチックスターラーで1500 r p mで攪拌しながら20℃まで冷却する。

### 製法 B

寒天を 500 ml フラスコにとり、蒸留水を加えて 500 g とする。この混合物を電子レンジで加熱し、高温で溶解後、マグネチックスターラーで 1500 rpm で攪拌しながら 20°C まで冷却する。その後グリセリンを 13 g を  
5 加え、20°C で、マグネチックスターラーで 1500 rpm で攪拌を 30 分行う。

#### 製法 C

寒天をテフロン製攪拌翼をとりつけた 500 ml 4 口  
10 フラスコにとり、蒸留水を加えて 500 g とする。この混  
合物をオイルバスにて加熱し、約 100°C で溶解後、700 rpm で攪拌しながら 20°C まで冷却する。

#### 製法 D

寒天をテフロン製攪拌翼をとりつけた 500 ml 4 口  
15 フラスコにとり、蒸留水を加えて 500 g とする。この混  
合物をオイルバスにて加熱し、約 100°C で溶解後、攪拌  
翼を用いて 700 rpm で攪拌しながら 80°C まで冷却す  
る。溶液をステンレス製容器に移し替えた後、ホモミキサ  
ー（特殊機化製 T. K. HOMO MIXER）で攪拌  
しながら 20°C まで冷却する。

#### 20 ⑤ 製造例

以下に本発明の寒天含有組成物（寒天溶液）の製造例を示す。製造例 1 ~ 25 で得られた寒天溶液は、いずれも粘度が 700 mPa · s 以下で、光学顕微鏡観察の結果、微粒子状の寒天が存在していた。また、製造例 18 の寒天溶  
25 液の光学顕微鏡写真を図 1 に示す。

#### 製造例 1

寒天（UP-6）2.5 g（0.5 重量%）を用い、製法 A に寒天含有組成物（寒天溶液）を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は 93 mPa · s で、粒子径は 10 μm 未満であった。 31

## 製造例 2

寒天（AX-30）2.5 g（0.5重量%）を用い、  
製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は40 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であ  
5 った。

## 製造例 3

寒天（AX-30）2.5 g（0.5重量%）を用い、  
製法Bに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は31 mPa・sであった。

## 10 製造例 4

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を300  
0rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は32 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

## 15 製造例 5

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を400  
0rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は51 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

## 20 製造例 6

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を500  
0rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は67 mPa・sで、  
その粒子径は10 μm未満であった。

## 25 製造例 7

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を600  
0rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は81 mPa・sで、

その粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

#### 製造例 8

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を800 rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、その粘度は94 mPa·sで、  
5 その粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

#### 製造例 9

寒天（AX-30）を用い、ホモミキサーの回転数を1000 rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は144 mPa·sで、  
10 粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

#### 製造例 10

寒天（UP-6）2.5g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000 rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は403  
15 mPa·sであった。また、粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

#### 製造例 11

寒天（M-9）2.5g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000 rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は200  
20 mPa·sであった。また、粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

#### 製造例 12

寒天（AX-30）2.5g（0.5重量%）を用い、  
25 ホモミキサーの回転数を6000 rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は20 mPa·sであった。また、粒子径は10 $\mu\text{m}$ 未満であった。

### 製造例 1 3

寒天（AX-100）2.5 g（0.5重量%）を用い、  
ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘  
5 度は62 mPa・sであった。また、粒子径は10 μm未満であった。

### 製造例 1 4

寒天（AX-200）2.5 g（0.5重量%）を用い、  
ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘  
10 度は62 mPa・sであった。また、粒子径は10 μm未満であった。

### 製造例 1 5

寒天（BX-30）2.5 g（0.5重量%）を用い、ホ  
15 モミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は淡黄色で白濁しており、粘度は96 mPa・sであった。また、粒子径は10 μm未満であった。

### 製造例 1 6

20 寒天（アガロース：agarose DNA grade）2.5 g（0.5重量%）を用い、ホモミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は158 mPa・sであった。また、粒子径は10 μm未満であった。

### 25 製造例 1 7

寒天（PS-7）2.5 g（0.5重量%）を用い、ホ  
モミキサーの回転数を6000rpmに設定し、製法Dに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は190

mPa・sであった。また、粒子径は10μm未満であった。

#### 製造例18

寒天(UP-6)5.0g(1.0重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は384mPa・sで、粒子径は20μm未満であった。

#### 製造例19

フナコシ社製の寒天[製品名BA-10]5.0g(1.0重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は297mPa・sで、粒子径は20μm未満であった。

#### 製造例20

寒天(AX-100)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は133mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

#### 製造例21

寒天(AX-200)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は133mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

#### 製造例22

寒天(BX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は41mPa・sで、粒子径は10μm未満であった。

#### 製造例23

寒天(BX-30)2.5g(0.5重量%)を用い、製

法Cに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は142 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

#### 製造例24

5 寒天（PS-7）2.5 g（0.5重量%）を用い、製法Aに従って寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は87 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

#### 製造例25

10 寒天（M-9）2.5 g（0.5重量%）を用い、製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液は白濁しており、粘度は106 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

#### 製造例26

15 寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 GP-10）を用いた以外は製造例4と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は137 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

#### 製造例27

20 寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 GP-10）を用いた以外は製造例6と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は160 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

#### 製造例28

25 寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 GP-10）を用いた以外は製造例7と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は150 mPa・sで、粒子径は10 μm未満であった。

### 製造例 2 9

寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 G P - 1 0）を用いた以外は製造例 8 と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は 1 4 8  
5 mPa・s で、粒子径は 1 0  $\mu\text{m}$  未満であった。

### 製造例 3 0

寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 G P - 1 0）を用いた以外は製造例 9 と同様の方法でジェランガム水溶液を調製した。その溶液は透明で、粘度は 1 5 8  
10 mPa・s で、粒子径は 1 0  $\mu\text{m}$  未満であった。

### 製造例 3 1

寒天の代わりにジェランガム（伊那食品工業社製 G P - 1 0）を用い、ホモミキサーの回転数を 6000 rpm に設定し、製法 D に従ってジェランガム水溶液を調製した。その  
15 溶液は透明で、粘度は 1 0 3 mPa・s であった。またその粒子径は 1 0  $\mu\text{m}$  未満であった。

### 比較製造例 1

500 ml フラスコに寒天（U P - 6）を 2. 5 g (0.  
5 重量%) とり、蒸留水 500 g を加えて分散させ、一度  
20 高温で溶解後、液を攪拌せずに 20 °C まで冷ました。調製した 0. 5 重量% 寒天ゲルを孔系  $\phi$  1 mm のふるいで濾過した。細かく碎いたゲルの粘度は 9 0 0 mPa・s であった。

### 比較製造例 2

25 寒天（A X - 3 0）0. 25 g (0. 05 重量%) を用い、製法 A に寒天溶液を調製した。この寒天溶液の粘度は 1 4 mPa・s であった。

### 比較製造例 3

寒天（AX-30）2.5g（0.5重量%）を用い、マグネットィックスターーラーの回転数を500r.p.mにする以外は製法Aに寒天溶液を調製した。この寒天溶液はゲルと溶液との混合物となってしまい、粘度を測定できなかった。

5

#### ⑥塗布性評価

製造例1～3および比較製造例1～3の各溶液を皮膚に塗布した場合の塗りやすさおよび塗布後の状態を評価した。これらの結果を表2に示す。

10

表2

	塗布性	塗布後の状態
製造例1	塗布しやすい	流れ落ちにくい
製造例2	塗布しやすい	流れ落ちにくい
製造例3	塗布しやすい	流れ落ちにくい
比較製造例1	塗布しにくい	流れ落ちにくい
比較製造例2	塗布しやすい	すぐに流れ落ちる
比較製造例3	塗布しにくい	流れ落ちにくい

15

表2により、製造例1～3の各溶液は塗布しやすく、かつ流れ落ちにくいという特性がある。一方、比較製造例1及び3の各溶液は流れ落ちにくいが、塗布しにくく、また、比較製造例2の溶液は塗布しやすいものの、すぐに流れ落ちてしまう欠点がある。

#### ⑦粘度と攪拌速度の関係

製造例4～9および製造例26～30における粘度と攪拌速度（剪断速度に相当）の関係を図2に示す。図2から明らかなように、製造例4～9では攪拌速度が速くなればなるほど粘度が高くなる特性が認められるのに対し、製造例26～30では攪拌速度を速くしてもほとんど粘度は

一定である。

#### ⑧ 増粘率評価試験

製造例 10～17 および製造例 31 で調製した寒天溶液 50 g にいずれも水溶性化合物であるフルオレセインナト 5 リウム 0.025 g とグリセリン 1.3 g を加え、十分に混合したのち pH を 7 に調整した。これらの寒天溶液の粘度を B 型粘度計（ローター No. 2）で 20 °C、60 r p m の条件下で測定した。この粘度値を Y とする。

次に上記寒天溶液にさらに 0.9 重量 % の濃度となるよう 10 うに NaCl を加え、十分に混合した。この寒天溶液の粘度を B 型粘度計（ローター No. 2）で 20 °C、60 r p m の条件下で測定した。この粘度値を Z とする。

増粘率 X は下記式に基づき算出した。

$$X = Z / Y$$

15 また、各溶液をヒト前腕部皮膚に塗布し、塗布のしやすさおよび塗布後の状態を比較した。これらの結果を表 3 に示す。

20

25

表 3

	寒天溶液	X (増粘率)	Y (mPa·s)	Z (mPa·s)	塗布性 ※1	塗布状態 ※2
5	試験例 1	製造例 10	1.019	403	411	○ ○
	試験例 2	製造例 11	1.338	200	268	○ ○
	試験例 3	製造例 12	1.175	20	24	○ ○
	試験例 4	製造例 13	1.724	62	106	○ ○
	試験例 5	製造例 14	1.260	62	78	○ ○
	試験例 6	製造例 15	1.422	96	137	○ ○
	試験例 7	製造例 16	1.013	158	160	○ ○
	試験例 8	製造例 17	1.276	190	243	○ ○
	試験例 9	製造例 31	3.259	103	334	○ △
比較試験例 1		精製水	1.000	1	1	○ ×

※1 塗布性 ○:塗布しやすい ×:塗布しにくい

※2 塗布状態 ○:塗布後でも流れ落ちにくい △:流れ落ちにくいが少し違和感がある

15 ×:すぐに流れ落ちる又は違和感が大きい

20 表 3 より、試験例 1 ~ 8 では塗布しやすく、かつ皮膚表面で適度な粘性を持ち、しかも流れ落ちにくいという特性を示す。これに対し、試験例 9 及び比較例試験例 1 では塗布しやすいが、試験例 9 では塗布後、増粘が急激すぎた結果、皮膚表面でゲル状になり違和感が生じ、比較試験例 1 では塗布後すぐに流れ落ちてしまう欠点がある。

## (2) 眼内移行試験

## A. フルオロフォトメトリー法による眼内移行試験

## 25 (i) 被験点眼剤の調製方法

製造例 1、2 および 18 ~ 25 で調製した寒天溶液（各 100 g）に、フルオレセインナトリウム、濃グリセリンをそれぞれ 0.05 g、2.6 g 添加した。つぎに、これを

ハイブリッドミキサー（H M - 5 0 0、キーエンス社製）で 2 分間攪拌して各被験点眼剤を得た。また、各被験点眼剤に水酸化ナトリウム又は希塩酸を加えて pH を 7.0 (± 0.5) に調整し、E 型粘度計 Rotovisco CV20(HAAKE 5 社)を用いて、測定温度 25 °C で、ずり速度 100 s<sup>-1</sup> 時の値を測定し、粘度とした。また、寒天の粒子径は、光学顕微鏡（ニコン社製 OPTIPHOTO-2）を用いて粒子の最大粒子径を測定した。なお、コントロールとして、寒天溶液の代わりに滅菌精製水を用い、同様の操作を行なって 10 比較点眼剤（比較試験例 2）を得た。

(ii) 投与方法及び測定方法

上記調製方法によって得られた各被験点眼剤を雄性日本白色ウサギの眼に点眼した後、1、2、3、4、6 および 8 時間後の角膜および房水内のフルオレセイン濃度を蛍光分 15 光光度計を用いて測定した（なお、各被験点眼剤、比較点眼剤ともにそれぞれ 4 例測定して平均値を算出した。）。フルオレセイン濃度の測定値から A U C (濃度曲線下面積) を算出し、比較点眼剤に対する各被験点眼剤の AUC 比を下式より求めた。これらの結果を表 4 に示す。また、角膜および房水内のフルオレセイン濃度推移を図 3 および図 4 に示す。

$$\text{AUC 比} = \frac{\text{被験点眼剤点眼後の AUC(ng·hr/mL)}}{\text{比較点眼剤点眼後の AUC(ng·hr/mL)}}$$

25

なお、寒天溶液の代わりに C V P 溶液 (1.0%) を用いる以外は、前記調製方法と同様の方法で点眼剤を調製したが、C V P を含有する点眼剤は非常に高粘度 (1139

mPa・s) であるため、点眼することができなかった。

表 4

	寒天溶液 (重量%)	粘度 (mPa·s)	粒子径 (μm)	AUC 比 (角膜)	AUC 比 (房水)
試験例 10	製造例 18 (1.0%)	23	20 未満	3.8	4.7
試験例 11	製造例 1 (0.5%)	32	10 未満		2.9
試験例 12	製造例 19 (1.0%)	112	20 未満	3.8	4.6
試験例 13	製造例 2 (0.5%)	16	10 未満		5.7
試験例 14	製造例 20 (0.5%)	28	10 未満		4.6
試験例 15	製造例 21 (0.5%)	30	10 未満		4.8
試験例 16	製造例 22 (0.5%)	11	10 未満		3.1
試験例 17	製造例 23 (0.5%)	26	10 未満		5.4
試験例 18	製造例 24 (0.5%)	8	10 未満		2.8
試験例 19	製造例 25 (0.5%)	34	10 未満		3.9
比較試験例 2	精製水			1	1

## B. ピロカルピンを用いた眼内移行試験

### (i) 被験点眼剤の調製方法

製造例 1 で調製した寒天溶液 (100 g) に、塩酸ピロカルピン、濃グリセリンをそれぞれ 1.0 g、2.6 g 添加した。

つぎに、この溶液をマグネチックスターで攪拌し、被験点眼剤とした。また、被験点眼剤に水酸化ナトリウム又は希塩酸を加えて pH を 7.0 に調整した。その粘度 (2

5 °C) を E 型粘度計で測定した。なお、コントロールとして、寒天溶液（製造例 1）の代わりに滅菌精製水を用い、同様の操作を行なって比較点眼剤（比較試験例 3）を得た。

### 5 (ii) 投与方法及び測定方法

上記調製方法によって得られた各被験点眼剤を雄性日本白色ウサギの眼に点眼した後、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5および3時間後の瞳孔径を測定した。各測定時の瞳孔径を点眼前の瞳孔径から減じた値を縮瞳値とした（なお、被験点眼剤、比較点眼剤とともにそれぞれ 6 例測定して平均値を算出した。）。また、得られた縮瞳値から AUC（薬理効果-時間曲線下面積）を算出した。これらの結果を表 5、図 5 に示す。

表 5

15	寒天溶液（重量%）	粘度 (mPa·s)	AUC (mm·hr)
試験例 20	製造例 1 (0.5%)	38	12.2
比較試験例 3	精製水		5.9

### (3) 製剤例

20 本発明に用いられる代表的な点眼剤および点耳剤の製剤例を以下に示す。

#### 処方例 1

製造例 18 で調製した寒天溶液 (100 g) に、塩酸ピロカルピン及び濃グリセリンを加え、ハイブリッドミキサー（HM-500、キーエンス社製）で 2 分間攪拌を行った後、0.1 N 水酸化ナトリウムまたは 0.1 N 希塩酸を加えて pH を 7.0 に調整し、点眼剤を調製した。

100 g 中

	寒天 (U P - 6)	1. 0 g
	塩酸ピロカルピン	1. 0 g
	濃グリセリン	2. 6 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	塩酸	適量
	滅菌精製水	適量

## 処方例 2

10 製造例 1 で調整した寒天溶液 (100 g) に、プラノプロフェン及び濃グリセリンを加え、ハイブリッドミキサー (HM-500、キーエンス社製) で 2 分間攪拌を行った後、0.1 N 水酸化ナトリウムまたは 0.1 N 希塩酸を加えて pH を 7.0 に調整し、点眼剤を調製した。

	100 g 中	
15	寒天 (U P - 6)	0. 5 g
	プラノプロフェン	0. 1 g
	濃グリセリン	2. 6 g
	水酸化ナトリウム	適量
	塩酸	適量
20	滅菌精製水	適量

様々な濃度の寒天溶液を調製し、処方例 1、2 と同様の操作を行なうことによって、所望の濃度の寒天を含有する点眼剤を調製することができる。

## 25 処方例 3

以下の処方により、点耳剤溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0. 5 g
エデト酸ナトリウム	0. 1 g

塩化ナトリウム	0.9 g
製造例 12 の寒天溶液	70.0 g
精製水	28.5 g

5 これらの成分を均一になるまで攪拌混合し、調製した溶液を適量の塩酸あるいは水酸化ナトリウムを用い、pH 7.0とした。得られた点耳剤溶液は低粘度でありながらも展着性に非常に優れており、点耳後の液だれを生じることがなかった。

10

### 産業上の利用可能性

本発明により、多糖類を水含有液体中で加熱後剪断力を加えながら冷却することで、高濃度の多糖類を含みながら、低粘度の液体状態にある組成物を調製することができ、これまでにない食感および／または機能を持つ医薬品、食品、化粧品、トイレタリー製品などを提供することが可能となった。また、多糖類を便通改善食品として用いる際、ゼリー状ではなく、より服用が容易な液状食品として提供することが可能となった。

20 フルオロフォトメトリー法による眼内移行試験の結果（表4、図3および図4）より、本発明の点眼剤は、点眼剤に適した粘度を有し、これを点眼すれば、フルオレセインが角膜および房水に移行して高い濃度（コントロールの3～6倍）で長時間滞留する。また、眼科薬であるピロカルピンを用いた眼内移行試験の結果（表5および図5）より、本発明の点眼剤を点眼すれば、ピロカルピンのAUC（薬理効果-時間曲線下面積）はコントロールの2倍以上に増大する。このように、本発明の寒天を含有する点眼剤は、薬物

の眼内移行性を向上させる効果を發揮し、また、低粘度に保つことができるので点眼剤の液切れが良く、その1滴量も一定であり、点眼時の差しごこち感にも優れている。

5

10

15

20

25

## 請求の範囲

1. 0. 1 ~ 30 重量% の多糖類を含有し、B型粘度計（ローターNo. 2）で20°C、60 r p mの条件下で測定した粘度が700 mPa・s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物。

2. B型粘度計（ローターNo. 2）で20°C、60 r p mの条件下で測定した粘度が500 mPa・s以下であることを特徴とする請求項1記載の多糖類含有組成物。

3. 多糖類の含有量が、0. 2 ~ 10 重量%であることを特徴とする請求項1または請求項2記載の多糖類含有組成物。

4. 多糖類と水系媒体とを含み、該水系媒体は水と水溶性化合物とからなることを特徴とする請求項1から3のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

5. 水溶性化合物が多価アルコールであることを特徴とする請求項4記載の多糖類含有組成物。

6. 多糖類と水溶性化合物とを少なくとも含有し、下記式で表される増粘率Xが1. 005以上であることを特徴とする多糖類含有組成物。

$$X = Z / Y$$

（ここで、Yは水溶性化合物を含む多糖類含有組成物のB型粘度計（ローターNo. 2）で20°C、60 r p mの条件下で測定した粘度であり、Zは該多糖類含有組成物にさらに0. 9 重量% のNaClを添加した後にB型粘度計（ローターNo. 2）で20°C、60 r p mの条件下で測定した粘度。）

7. 増粘率Xが1.008以上であることを特徴とする請求項6記載の多糖類含有組成物。

8. 増粘率Xが1.010以上であることを特徴とする請求項6記載の多糖類含有組成物。

5 9. 多糖類が微粒子状であり、微粒子状多糖類の全部もしくはその一部が水溶液中に分散していることを特徴とする請求項1から8のいずれか1項記載の多糖類含有組成物。

10. 微粒子状多糖類の粒子径が100μm以下であることを特徴とする請求項9記載の多糖類含有組成物。

11. 微粒子状多糖類の粒子径が20μm以下であることを特徴とする請求項9記載の多糖類含有組成物。

12. 植物から得られる多糖類を含有することを特徴とする請求項1から11のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

13. 植物から得られる多糖類が、寒天であることを特徴とする、請求項12記載の多糖類含有組成物。

14. 寒天の重量平均分子量が5千～120万である請求項13記載の多糖類含有組成物。

20 15. 寒天の重量平均分子量が3万～80万である請求項13記載の多糖類含有組成物。

16. 等張化剤が含まれることを特徴とする請求項1から15のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物。

17. 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を用いた医薬品用基剤。

18. 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む医薬品。

19. 請求項1から16のいずれか1項に記載の多

糖類含有組成物を含む眼内移行性向上剤。

20. 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む食品。

21. 請求項1から16のいずれか1項に記載の多糖類含有組成物を含む化粧品。

22. 0.1～30重量%の多糖類と水系媒体とを含む組成物を該多糖類のゲル転移温度以上に加熱して溶解し、該組成物をこれに剪断力を加えながらゲル転移温度以下に冷却して得る多糖類含有組成物の製造方法であって、  
10 得られた組成物の、B型粘度計（ローターNo. 2）を用い20℃、60r.p.mの条件下で測定した粘度が700mPa・s以下であることを特徴とする多糖類含有組成物の製造方法。

23. 請求項22記載の剪断力は、さらに高い剪断力を加えた場合にその製造物の粘度がより高くなる剪断力領域から選ばれることを特徴とする請求項22記載の多糖類含有組成物の製造方法。

24. 寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤。

25. 寒天の重量平均分子量が5千～120万である請求項24記載の点眼剤。

26. 寒天の重量平均分子量が3万～80万である請求項24記載の点眼剤。

27. 寒天の含有量が0.1～10重量%である請求項24記載の点眼剤。

28. 寒天の含有量が0.2～5重量%である請求項24記載の点眼剤。

29. 点眼剤の粘度がE型粘度計（25℃、ずり速

度 :  $100\text{s}^{-1}$ ) で  $150 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  以下である請求項 24 記載の点眼剤。

30. 点眼剤の粘度が E 型粘度計 ( $25^\circ\text{C}$ 、ずり速度 :  $100\text{s}^{-1}$ ) で  $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  以下である請求項 24 記載の点眼剤。

31. 寒天が粒子径  $100 \mu\text{m}$  以下の微粒子状である請求項 24 記載の点眼剤。

32. 寒天が粒子径  $20 \mu\text{m}$  以下の微粒子状である請求項 24 記載の点眼剤。

10 33. 重量平均分子量が 5 千 ~ 120 万で、粒子径が  $100 \mu\text{m}$  以下である寒天 0.1 ~ 10 重量% を配合し、E 型粘度計 ( $25^\circ\text{C}$ 、ずり速度 :  $100\text{s}^{-1}$ ) で測定した粘度が  $150 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  以下である点眼剤。

15 34. 重量平均分子量が 3 万 ~ 80 万で、粒子径が  $20 \mu\text{m}$  以下である寒天 0.2 ~ 5 重量% を配合し、E 型粘度計 ( $25^\circ\text{C}$ 、ずり速度 :  $100\text{s}^{-1}$ ) で測定した粘度が  $100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$  以下である点眼剤。

20 35. 寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えながら冷却して得られる微粒子状の寒天を配合することによって薬物の眼内移行性を向上させた点眼剤。

36. 寒天の重量平均分子量が 5 千 ~ 120 万で、微粒子状の寒天の粒子径が  $100 \mu\text{m}$  以下である請求項 35 記載の点眼剤。

25 37. 寒天の重量平均分子量が 3 万 ~ 80 万で、微粒子状の寒天の粒子径が  $20 \mu\text{m}$  以下である請求項 35 記載の点眼剤。

38. 点眼剤に寒天を配合する、薬物の眼内移行性向上方法。

39. 寒天を基剤として使用することを特徴とする  
薬物の眼内移行性向上剤。

40. 寒天を水溶液中で加熱溶解後、応力を加えな  
がら冷却して得られる微粒子状の寒天を基剤として使用す  
ることを特徴とする薬物の眼内移行性向上剤。

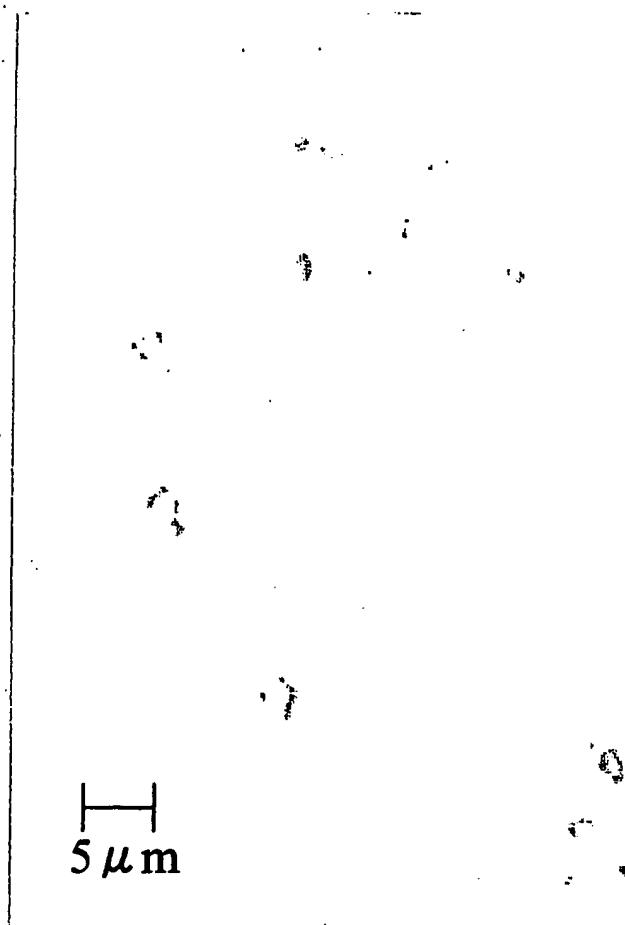
41. 寒天の重量平均分子量が5千～120万で、  
微粒子状の寒天の粒子径が100μm以下である請求項4  
0記載の薬物の眼内移行性向上剤。

42. 寒天の重量平均分子量が3万～80万で、微  
粒子状の寒天の粒子径が20μm以下である請求項40記  
載の薬物の眼内移行性向上剤。

43. 寒天を基剤として使用する、薬物の眼内移行  
性向上方法。

44. 寒天を配合する点眼剤の有効量を看者に投与  
することからなる眼疾患の治療方法。

Fig. 1



1/4.

Fig. 2

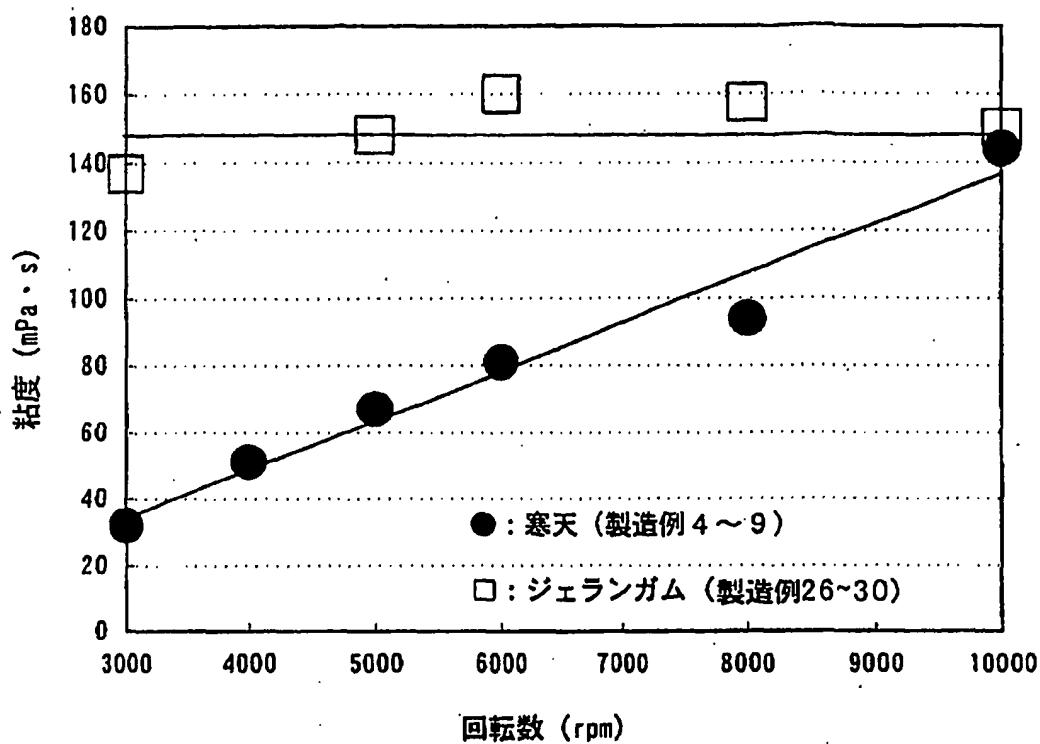


Fig. 5

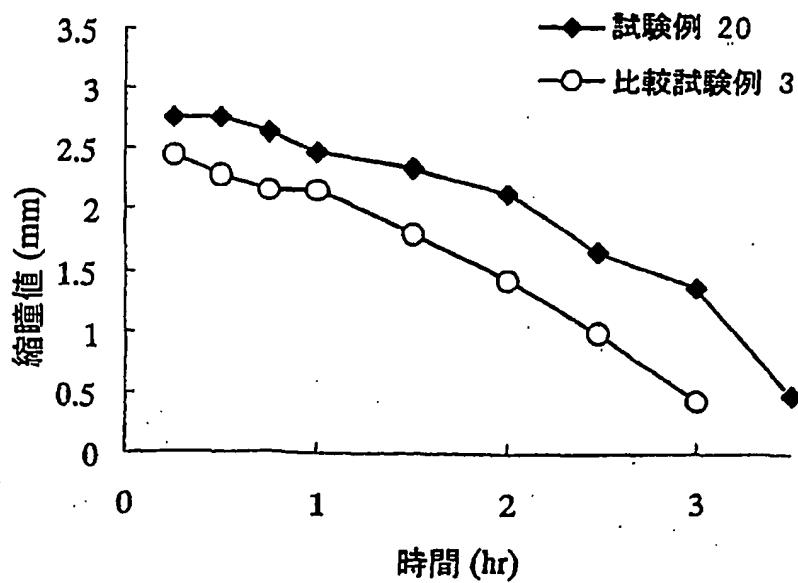


Fig. 3

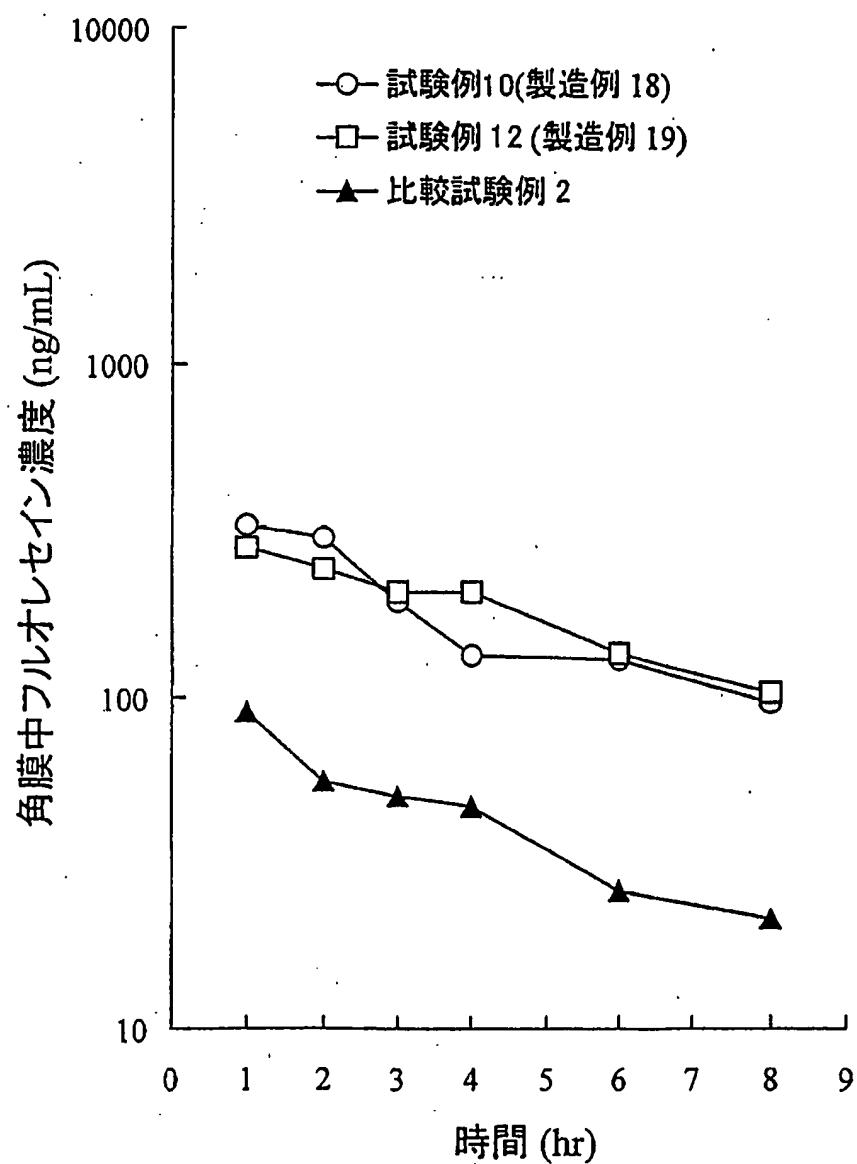
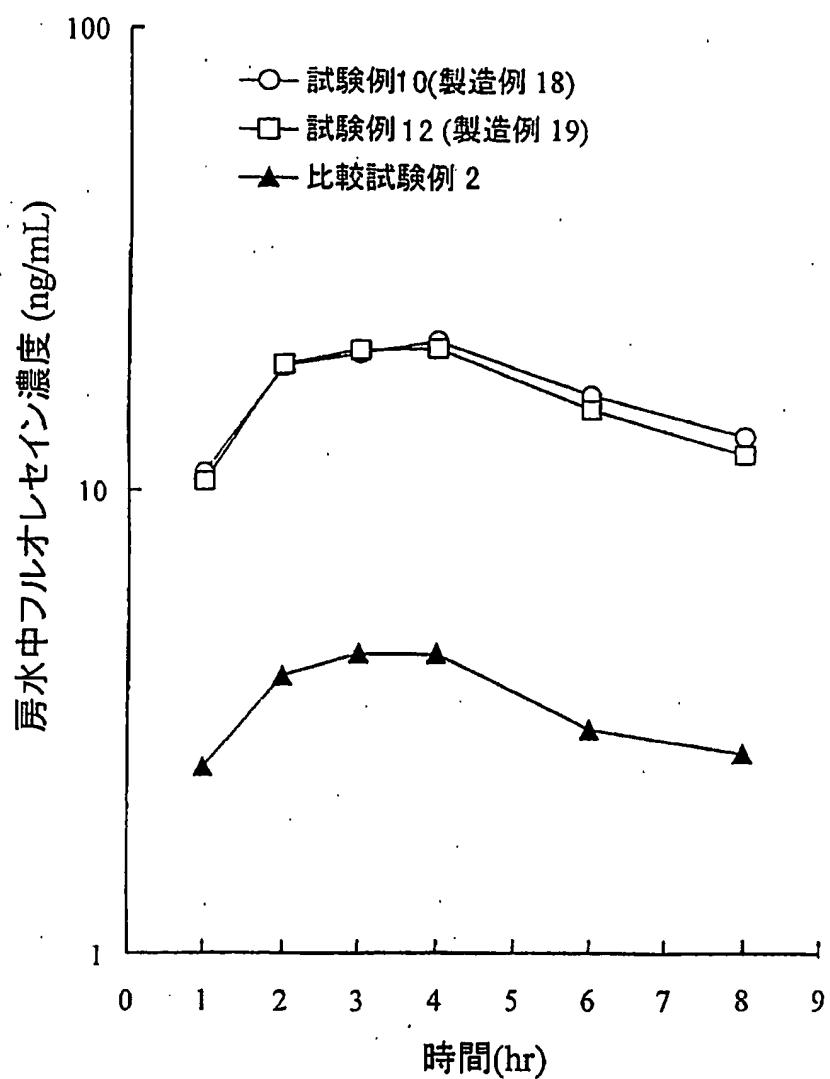


Fig. 4



**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/36, A61K7/00, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00,  
A61P27/04, C08B37/12, C08J3/03, A23L1/0532

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/36, A61K7/00, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00,  
A61P27/04, C08B37/12, C08J3/03, A23L1/0532

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 267015 A2 (ETHICON INC.), 11 May, 1988 (11.05.98), Full text & JP 63-152324 A	1-8, 12, 13, 16-19, 24, 27-30, 38, 39, 43
Y	Full text & JP 10-167980 A	14, 15, 25, 26, 31-37, 40-42
A	Full text & JP 11-255663 A Full text & AU 8780641 A & PT 86075 A & CA 1322328 A	9-11, 20-23

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 November, 2002 (21.11.02)

Date of mailing of the international search report  
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 44

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 44 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The special technical feature of claims 1 to 23 resides in that polysaccharide-containing compositions containing from 0.1 to 30% by weight of polysaccharides have a specific viscosity. On the other hand, the special technical feature of the claims 24 to 43 resides in adding agar to improve drug migration into the eye. Thus, claims 24 to 43 involve compositions having different viscosity/concentration from those of claims 1 to 23.

Such being the case, it does not appear that there is a technical relationship between these groups of inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. Therefore, these two groups of inventions are not considered (continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/36, A61K7/00, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00, A61P27/04, C08B37/12, C08J3/03, A23L1/0532

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K47/36, A61K7/00, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00, A61P27/04, C08B37/12, C08J3/03, A23L1/0532

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), JICST(JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 267015 A2 (ETHICON INC.) 1988. 05. 11, 全文 & JP 63-152324 A, 全文 & JP 10-167980 A, 全文 & JP 11-255663 A, 全文 & AU 8780641 A & DK 8705797 A & PT 86075 A & DE 3781509 A & CA 1322328 A & ES 2044952 A	1-8, 12, 13, 16-19, 24, 27-30, 38, 39, 43
Y		14, 15, 25, 26, 31-37, 40-42
A		9-11, 20-23

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 11. 02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

瀬 下 浩一 印

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 355908 A1 (UNILEVER NV) 1990. 02. 28, 全文	1-13, 20-23,
Y	& JP 2-191540 A, 全文 & AU 8939972 A & PT 91460 A & NO 8903285 A & DK 8904036 A & FI 8903815 A & ZA 8906289 A	14, 15, 31-37, 40-42
A	& CA 1334321 A & DE 68927567 A	16-19, 24-30, 38, 39, 43
X	JP 2000-41594 A (伊那食品工業株式会社) 2000. 02. 15, 全文 & US 6455090 B1	1-8, 12, 13, 20
Y		14, 15
A		9-11, 16-19, 21-42
Y	JP 10-309182 A (伊那食品工業株式会社) 1998. 11. 24, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	14, 15, 25, 26, 33, 34, 36, 37, 41, 42
Y	JP 2000-159624 A (伊那食品工業株式会社) 2000. 06. 13, 特に、特許請求の範囲 (ファミリーなし)	14, 15, 25, 26, 33, 34, 36, 37, 41, 42

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 44 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲44は、治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-23は、0.1~30重量%の多糖類を含有する多糖類含有組成物が特定の粘度である点に特別な技術的特徴を有するものである。これに対し、請求の範囲24-43は、寒天を配合して、眼内移行性を向上させた点に特別な技術的特徴を有するものであり、請求の範囲1-23と異なる粘度・濃度のものをも包含する。  
したがって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、单一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。